

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation⁶: C07K 14/47, A61K 38/17	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/04006 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Februar 1997 (06.02.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/01286 (22) Internationales Anmeldedatum: 16. Juli 1996 (16.07.96) (30) Prioritätsdaten: 195 26 174.7 18. Juli 1995 (18.07.95) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: HERRMANN, Friedhelm [DE/DE]; Klosterhof 32, D-89077 Ulm (DE). BRACH, Marion [DE/DE]; Ochsensteige 13, D-89075 Ulm (DE). KIEHNTOFF, Michael [DE/DE]; Rychartweg 61, D-89075 Ulm (DE). (74) Anwalt: BAUMBACH, Fritz; BioTez Berlin-Buch GmbH, Patentstelle, Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: SUBSTANCE FOR USE AGAINST TUMOUR GROWTH AND VIRAL INFECTIONS (54) Bezeichnung: MITTEL GEGEN TUMORWACHSTUM UND VIRALE INFEKTIONEN (57) Abstract <p>The invention pertains to a substance intended for use against tumour growth and viral infections. The substance in question eliminates the resistance of tumour cells to various forms of therapy. Suitable areas of application are medicine, pharmaceutic and biotechnological industry. The substance according to the invention contains as its active ingredient a cell-permeable peptide which blocks anti-apoptosis proteins. The peptide in question consists of a signal sequence of seventeen amino acids and a functional sequence of nine or ten amino acids. Specific peptides disclosed are ERQIKIWFQNRRMKWKK-RRYRRDFAEM(FP1) and ERQIKIWFQNRRMKWKK-AAPAPGIFS(FP2) which are homologous with Bcl-2. Also disclosed are peptides containing the functional sequences of FP1 or FP2 or parts thereof.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft ein Mittel gegen Tumorwachstum und virale Infektionen, welches die Resistenz von Tumorzellen gegenüber verschiedenen Therapieformen aufhebt. Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin, die pharmazeutische und die biotechnische Industrie. Das erfindungsgemässe Mittel enthält als Wirkstoff ein zellpermeables Peptid, das Anti-Apoptose-Proteine blockiert. Dieses Peptid besteht aus einer 17 Aminosäuren grossen Signalsequenz und einer 9 oder 10 Aminosäuren grossen Funktionssequenz. Spezielle Peptide gemäss der Erfindung sind ERQIKIWFQNRRMKWKK-RRYRRDFAEM(FP1) und ERQIKIWFQNRRMKWKK-AAPAPGIFS(FP2), die mit Bcl-2 homolog sind. Gegenstand der Erfindung sind auch Peptide, die die Funktionssequenzen von FP1 bzw. FP2 oder Teile dieser Funktionssequenzen enthalten.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Mittel gegen Tumorwachstum und virale Infektionen

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Mittel gegen Tumorwachstum und virale Infektionen, welches die Resistenz von Tumorzellen gegenüber verschiedenen Therapieformen aufhebt. Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin, die pharmazeutische und die biotechnische Industrie.

Es ist bekannt, daß Tumorzellen gegen die durch Chemo-, Glukokortikoid- oder Strahlentherapie induzierte Apoptose resistent werden können. Maßgeblich verantwortlich für diesen Effekt ist das Anti-Apoptose-Protein Bcl-2 (Sentman et al, Cell 67: 879, 1991; Mijashita et al, Blood 81: 151, 1993; Zhong et al, Proc. Natl. Acad. Sci USA 90: 4533, 1993).

Man hat versucht, Bcl-2-vermittelte Resistenz gegenüber Chemotherapie-induzierter Apoptose durch spezifische Unterdrückung der Translation des Bcl-2 Transkriptes in das Bcl-2 Protein mittels Antisense-Oligonukleotiden aufzuheben. Auf Grund der langen Halbwertszeit von Bcl-2 ist dies jedoch nur sehr unzufriedenstellend, mit geringer Spezifität möglich und erfordert eine lange Exposition der Tumorzellen mit den Antisense-Oligonukleotiden. (Reed et al, Canc. Res 50: 6565, 1995; Campos et al, Blood 84: 595, 1994). Damit eignet sich diese Verfahrensweise nicht für eine Applikation am Patienten, etwa für die Knochenmarksaufreinigung, die nur eine kurzfristige ex vivo Kultivierung der zur Transplantation vorgesehenen Zellen (bis zu 48 Stunden) erlaubt.

Es wurden kürzlich zwei Regionen sowohl in Bcl-2 als auch in einem anderen Protein, ElB, welches ebenfalls Apoptose verhindert, identifiziert (Boyd et al, Cell 79: 341, 1994;

Tarodi et al, Virology 201: 404, 1994). Diese Regionen sind homolog, und sie sind in der Lage, Protein-Protein Interaktionen von Bcl-2 bzw. E1B mit putativen Effektor-Molekülen, Nip 1,2 und 3, BAX und BIK genannt, zu vermitteln (gezeigt in vitro im Yeast-Two Hybrid-System). Mutationen innerhalb dieser Domänen im E1B Protein, die die Interaktion von E1B mit Nip aufheben, verhindern auch die anti-apoptotische Wirkung von E1B in zellulären Systemen (Subdramarian et al, Gene 124: 173, 1993). Die funktionelle Bedeutung dieser Regionen in Bcl-2 Protein ist dagegen nicht bekannt. Zudem ist unklar, ob diese Regionen notwendig und ausreichend für die anti-apoptotische Wirkung beider Proteine sind.

Das Ziel der Erfindung besteht darin, die Resistenz von Tumorzellen gegenüber verschiedenen Therapieformen zu vermindern bzw. ganz aufzuheben. Aufgabe der Erfindung ist die Entwicklung eines entsprechenden Mittels gegen Tumorstadium und virale Infektionen, das möglicherweise auch zur Reinigung von Knochenmarkspräparationen bei Transplantationen eingesetzt werden kann.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe mit einem Mittel gemäß den Ansprüchen gelöst. Dieses Mittel enthält als Wirkstoff ein zellpermeables Peptid, das Anti-Apoptose-Proteine, insbesondere das Protein Bcl-2, blockiert. Weitere Anti-Apoptose-Proteine, die gemäß der Erfindung blockiert werden können, sind die Proteine Bcl-X_L, E1B, Mcl-1, A1, Ced-9 und BHRF1.

Besonders bevorzugt ist der Einsatz von Peptiden, die mit Bcl-2 in den Sequenzbereichen 100-120 und 40-65 homolog sind. Diese Peptide entsprechen den Aminosäuresequenzen, die die Interaktion mit Nip-Proteinen erlauben. Sie bestehen aus einer die Zellpermeabilität bedingenden Signalsequenz und einer den zwei Interaktions-Domänen aus Bcl-2 entsprechenden Funktionssequenz. Die Signalsequenz hat eine Länge von 17 Aminosäuren, die Funktionssequenz hat eine

Länge von 9 bzw. 10 Aminosäuren. Konkrete Beispiele sind die Proteine FP1 mit der Sequenz ERQIKIWFQNRRMKWKK-RRYRRDFAEM und FP2 mit der Sequenz ERQIKIWFQNRRMKWKK-AAPAPGIFS.

Gegenstand der Erfindung sind auch andere Peptide, die die Funktionssequenzen RRYRRDFAEM oder AAPAPGIFS bzw. Teile davon umfassen, z. B. eine Kombination dieser Funktionssequenzen mit anderen Signalsequenzen, die ebenfalls eine Zellpermeabilität bedingen. Das gilt auch für Peptide, die nur Teile dieser Funktionssequenzen umfassen, bevorzugt für Peptide mit 7 bis 9 übereinstimmenden Aminosäuren. Aber auch bei einer geringeren Übereinstimmung ist im Regelfalle noch eine Wirksamkeit des Mittels gegeben; als Minimum müssen 3 Aminosäuren mit den Funktionssequenzen übereinstimmen.

Die erfindungsgemäßen Peptide haben weitreichende Anwendungsmöglichkeiten zur Verbesserung der Ansprechrate von Tumorzellen auf verschiedene Therapieformen. Sie eignen sich nicht nur für einen ex vivo/in vitro-Einsatz (beispielsweise beim Purgung), sondern auch nach Stabilisierung für eine in vivo Applikation.

Es sind die ersten zellgängigen Peptide, die geeignet sind, zellgängiges Verhalten zu modulieren, indem sie Protein-Protein-Interaktionen unterbinden. Die Befunde sind der erste in vivo Hinweis auf die funktionelle Bedeutung bestimmter Regionen von Bcl-2 für seine Anti-Apoptose-Wirkung.

Das hier erstmals aufgezeigte Prinzip läßt sich auf eine Vielzahl anderer Anwendungsmöglichkeiten übertragen. So lassen sich mit den neuen zellgängigen Peptiden prinzipiell viele Formen der Protein-Protein-Interaktion blockieren, die zelluläres Verhalten, etwa in Antwort auf Wachstumsfaktoren oder verursacht durch aktivierte Onkogene, beeinflussen.

Die Erfindung soll nachfolgend durch Ausführungsbeispiele

und Abbildungen näher erläutert werden.

Ausführungsbeispiele

Es wurden die erfindungsgemäßen Peptide FP1 und FP2 verglichen

- mit Peptiden, die nur die Signalsequenz enthalten (SP)
- mit Peptiden, bei denen die Signalsequenz an solche Aminosäuren aus dem Bcl-2 Protein fusioniert wurde, die für die Interaktion mit Nip-Proteinen nicht notwendig sind (Kontrollpeptid KP) und
- mit Peptiden, die die Bcl-2 homologe Domäne des Funktionspeptids 1 repräsentieren, nicht aber an das Signalpeptid gekoppelt sind (FP-SP).

Abbildung 1

Die Zugabe aller Peptide ist dosisabhängig (bis zu 100 µg/ml) per se nicht toxisch in Zellen, die kein Bcl-2 exprimieren (humane Bcl-2 negative Tumorzell-Linie Karpas).

Abbildung 2A

Granulozyten-Makrophagen stimulierender Faktor verhindert die konstitutive Apoptose von Blut-Neutrophilen (Brach et al., Blood 80: 2920, 1992). In Anwesenheit der Fusionspeptide (FP 1, FP 2), nicht aber in Anwesenheit des Kontrollpeptides (KP), ist GM-CSF nicht mehr in der Lage, die konstitutive Apoptose von Blut-Neutrophilen zu verhindern.

Abbildung 2B

Die Zugabe aller Peptide beeinflusst nicht den spontanen Apoptose-Verlauf von Bcl-2 negativen Blut-Neutrophilen. Die

zu verabreichende Dosierung ist per se nicht toxisch und somit für eine ex vivo/in vitro Vorgehensweise (z.B. Knochenmarkspurgung von Myelom-Patienten) realisierbar.

Abbildung 3

In Anwesenheit der Fusionspeptide (FP 1, FP 2) werden Bcl-2 exprimierende Tumorzellen per se dosisabhängig apoptisch, nicht jedoch in Anwesenheit von Signalpeptid (SP), Kontrollpeptid (KP) oder Funktionspeptid-Signalpeptid (FP-SP) allein. Der funktionell relevante Teil des Peptides wird ohne Vorschaltung der Signalsequenz (Funktionspeptid 1-SP) nicht von Zellen aufgenommen und entfaltet intrazellulär keine Wirkung (keine Apoptose von Bcl-2 exprimierenden Tumorzellen).

Abbildung 4

In Anwesenheit des Funktionspeptides (FP 1) erfolgt zusammen mit Dexamethason synergistische Induktion von Apoptose in Tumorzellen. In Anwesenheit der Kontrollpeptide (Signalpeptid oder Kontrollpeptid) sind diese Tumorzellen resistent gegenüber Dexamethason induzierter Apoptose.

Abbildung 5

In dieser Abbildung ist dargestellt, daß die Resistenz von ElB überexprimierenden 293-Zellen gegenüber Tumor-Nekrose Faktor induzierter Apoptose durch Einsatz zellpermeabler Peptide überwunden wird.

Der funktionell relevante Teil des Peptides wird ohne Vorschaltung der Signalsequenz nicht von Zellen aufgenommen und entfaltet intrazellulär keine Wirkung (keine Apoptose von Bcl-2 exprimierenden Tumorzellen).

Befunde in allgemeiner Form:

Erstmals wurden hier zellgängige Peptide entwickelt, die geeignet sind, zelluläres Verhalten zu modulieren, indem sie Protein-Protein-Interaktionen unterbinden. Die Befunde sind der erste in vivo Hinweis auf die funktionelle Bedeutung bestimmter Regionen von Bcl-21 für seine Anti-Apoptose-Wirkung. Die entwickelten Peptide erlauben eine Sensitivierung von Tumorzellen für Chemotherapie.

Auswirkungen

Die Peptide haben weitreichende Implikation zur Verbesserung der Ansprechrate von Tumorzellen auf Therapie. Sie eignen sich für einen ex vivo/in vitro-Einsatz (beispielsweise beim Purgung), denkbar ist aber auch eine Stabilisierung für eine in vivo Applikation.

Das hier erstmals aufgezeigte Prinzip läßt sich auf eine Vielzahl anderer Anwendungsmöglichkeiten übertragen. So lassen sich mit zellgängigen Peptiden prinzipiell viele Formen der Protein-Protein-Interaktion blockieren, die zelluläres Verhalten, etwa in Antwort auf Wachstumsfaktoren oder aber verursacht durch aktivierte Onkogene, beeinflussen.

Patentansprüche

1. Mittel gegen Tumorwachstum und virale Infektionen, enthaltend als Wirkstoff ein zellpermeables Peptid, das Anti-Apoptose-Proteine blockiert.
2. Mittel nach Anspruch 1, enthaltend als Wirkstoff ein zellpermeables Peptid, das das Anti-Apoptose-Protein Bcl-2 blockiert.
3. Mittel nach Anspruch 1, enthaltend als Wirkstoff ein Peptid, das mit Bcl-2 in den Sequenzbereichen 100-120 und 40-65 homologe Anti-Apoptose-Proteine blockiert.
4. Mittel nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Peptid aus einer die Zellpermeabilität bedingenden Signalsequenz und einer den Bcl-2-Domänen entsprechenden Funktionssequenz besteht.
5. Mittel nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Peptid aus einer 17 Aminosäuren großen Signalsequenz und einer 9 bzw. 10 Aminosäuren großen Funktionssequenz besteht.
6. Mittel nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es folgende Sequenz enthält: ERQIKIWFQNRRMKWKK-RRYRRDFAEM(FP1).
7. Mittel nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es folgende Sequenz enthält: ERQIKIWFQNRRMKWKK-AAPAPGIFS(FP2).
8. Mittel nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Peptid enthält, das die Funktionssequenzen RRYRRDFAEM oder AAPAPGIFS bzw. Teile davon umfaßt.

9. Zellpermeables Peptid mit der Eigenschaft, daß es Anti-Apoptose-Proteine blockiert.

10. Zellpermeables Peptid nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es das Anti-Apoptose-Protein Bcl-2 blockiert.

11. Zellpermeables Peptid nach Anspruch 9 und 10, dadurch gekennzeichnet, daß es mit Bcl-2 in den Sequenzbereichen 100-120 und 40-65 homologe Anti-Apoptose-Proteine blockiert.

12. Zellpermeables Peptid nach Anspruch 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß es aus einer die Zellpermeabilität bedingenden Signalsequenz und einer den Bcl-2-Domänen entsprechenden Funktionssequenz besteht.

13. Zellpermeables Peptid nach Anspruch 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß es aus einer 17 Aminosäuren großen Signalsequenz und einer 9 bzw. 10 Aminosäuren großen Funktionssequenz besteht.

14. Zellpermeables Peptid nach Anspruch 9 bis 13, gekennzeichnet durch folgende Sequenz: ERQIKIWFQNRMRMKWKK-RRYRRDFAEM(FP1).

15. Zellpermeables Peptid nach Anspruch 9 bis 13, gekennzeichnet durch folgende Sequenz ERQIKIWFQNRMRMKWKK-AAPAPGIFS(FP2).

16. Zellpermeables Peptid nach Anspruch 9 bis 13, gekennzeichnet durch die Funktionssequenzen RRYRRDFAEM oder AAPAPGIFS bzw. Teile davon.

Befunde:

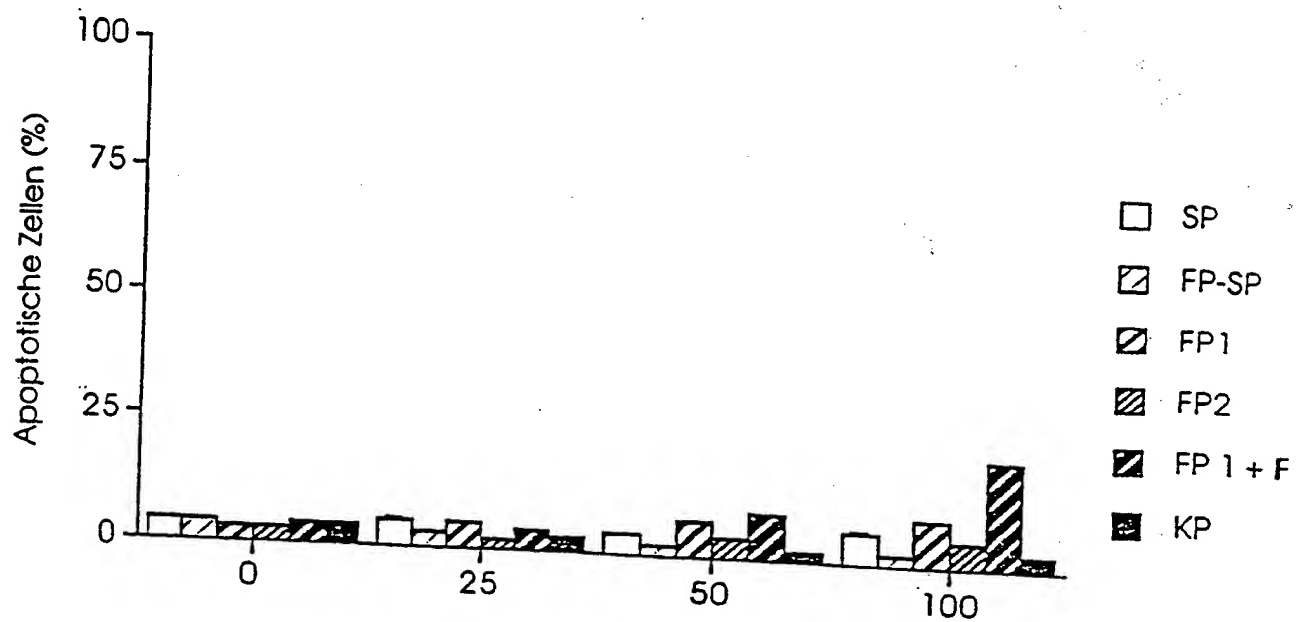


Abbildung 1

2/6

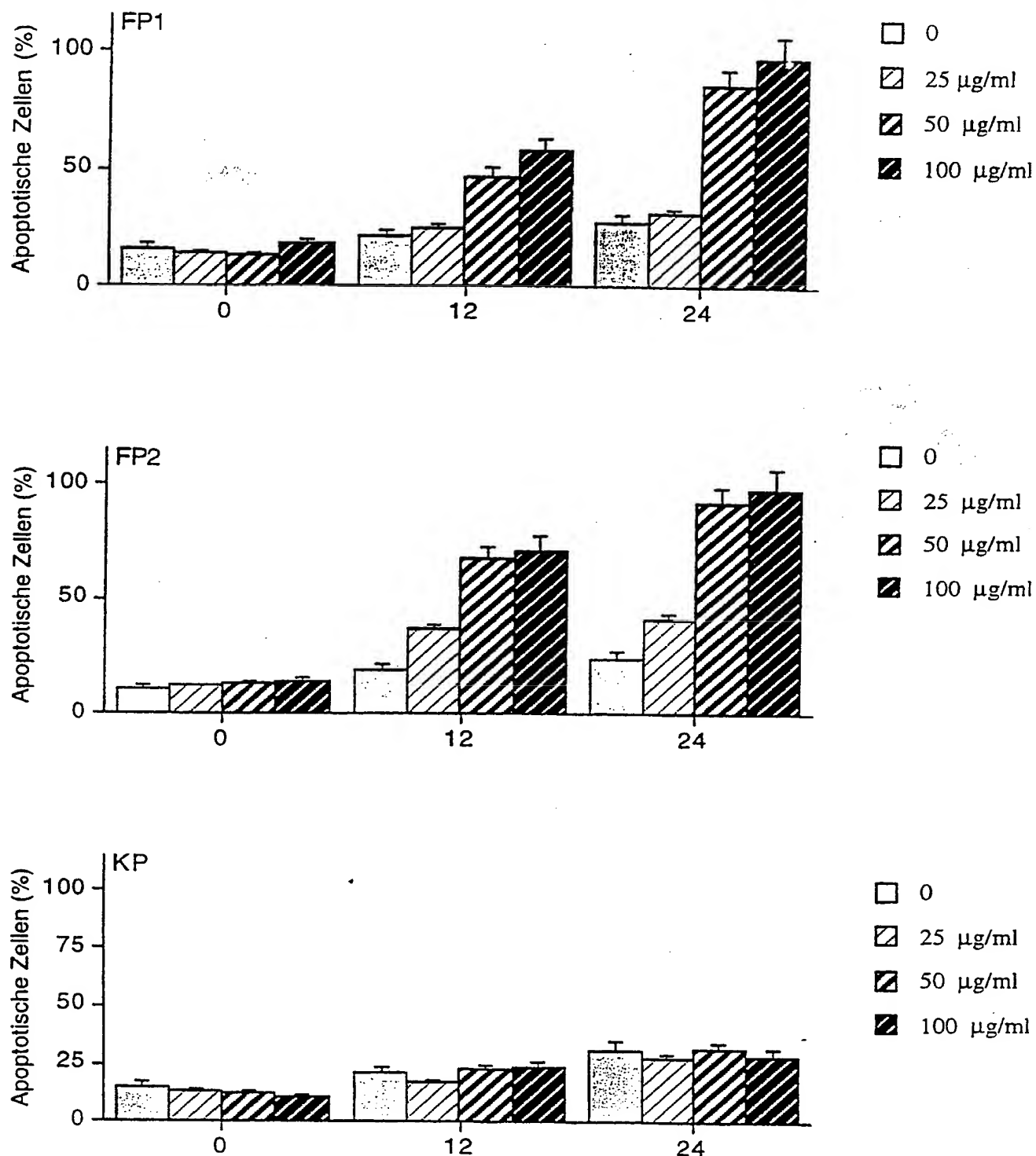


Abbildung 2A

ERSATZBLATT (REGEL 26)

3/6

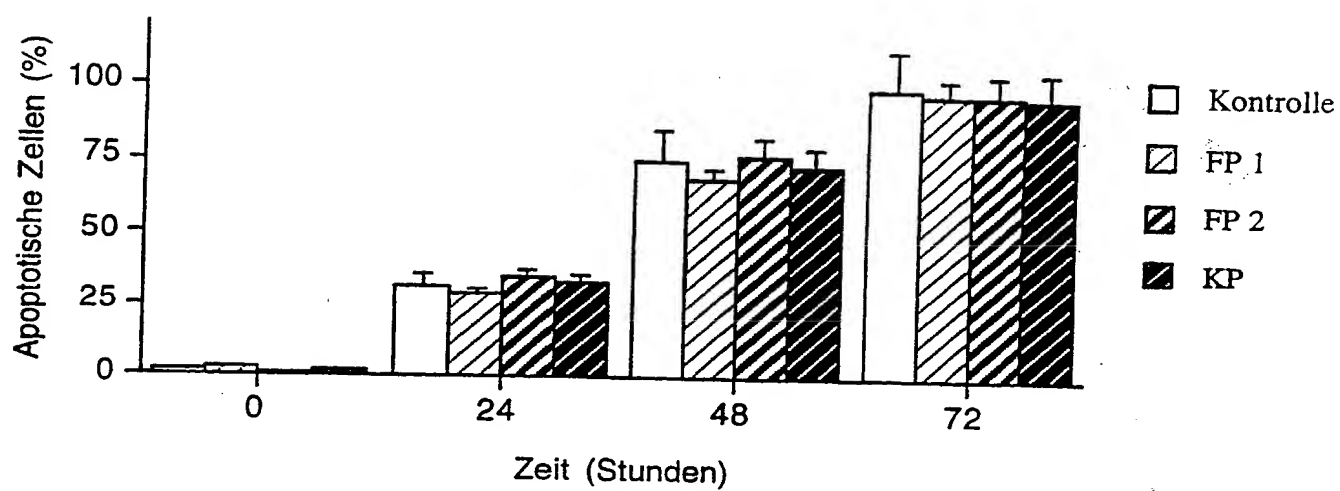


Abbildung 2B

ERSATZBLATT (REGEL 26)

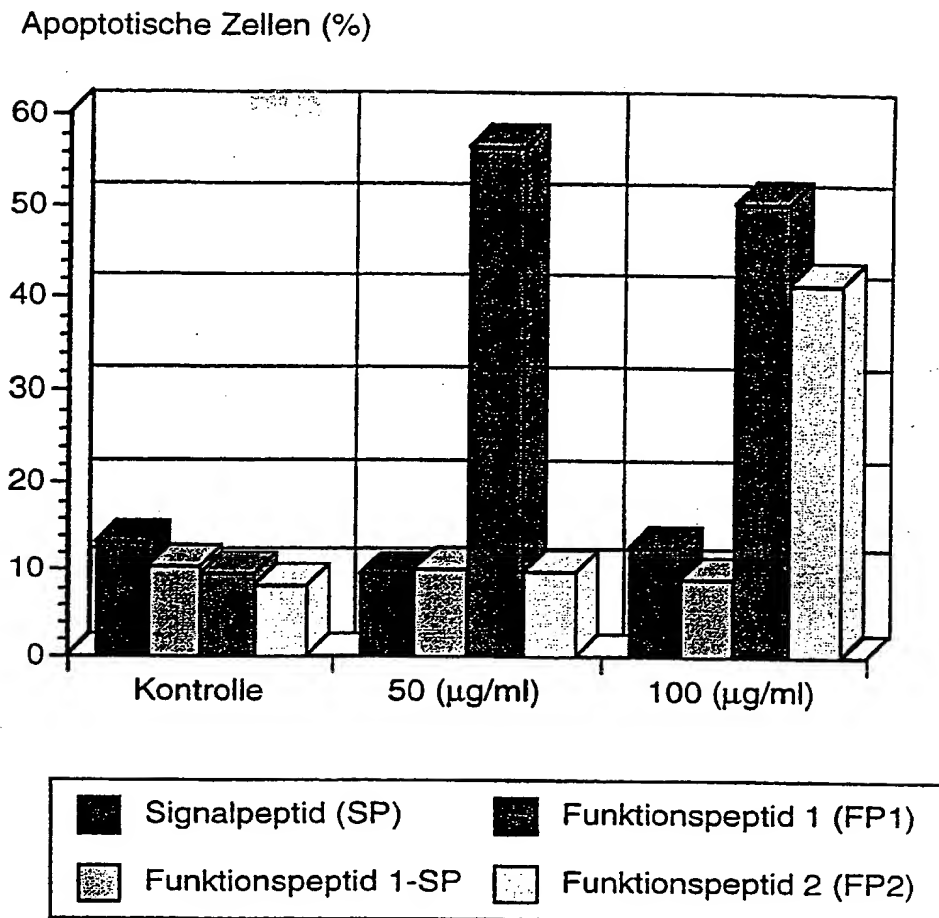


Abbildung 3

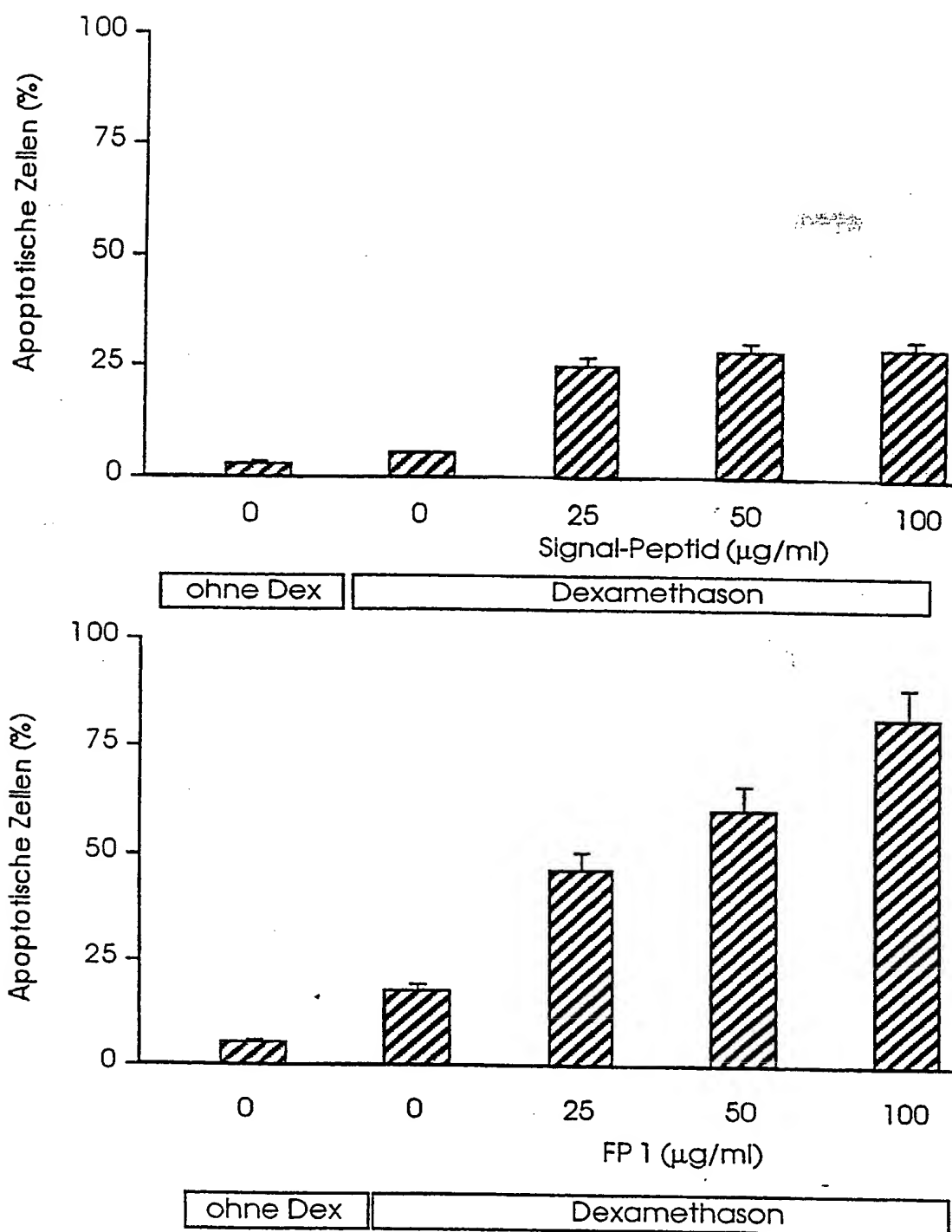


Abbildung 4

6/6

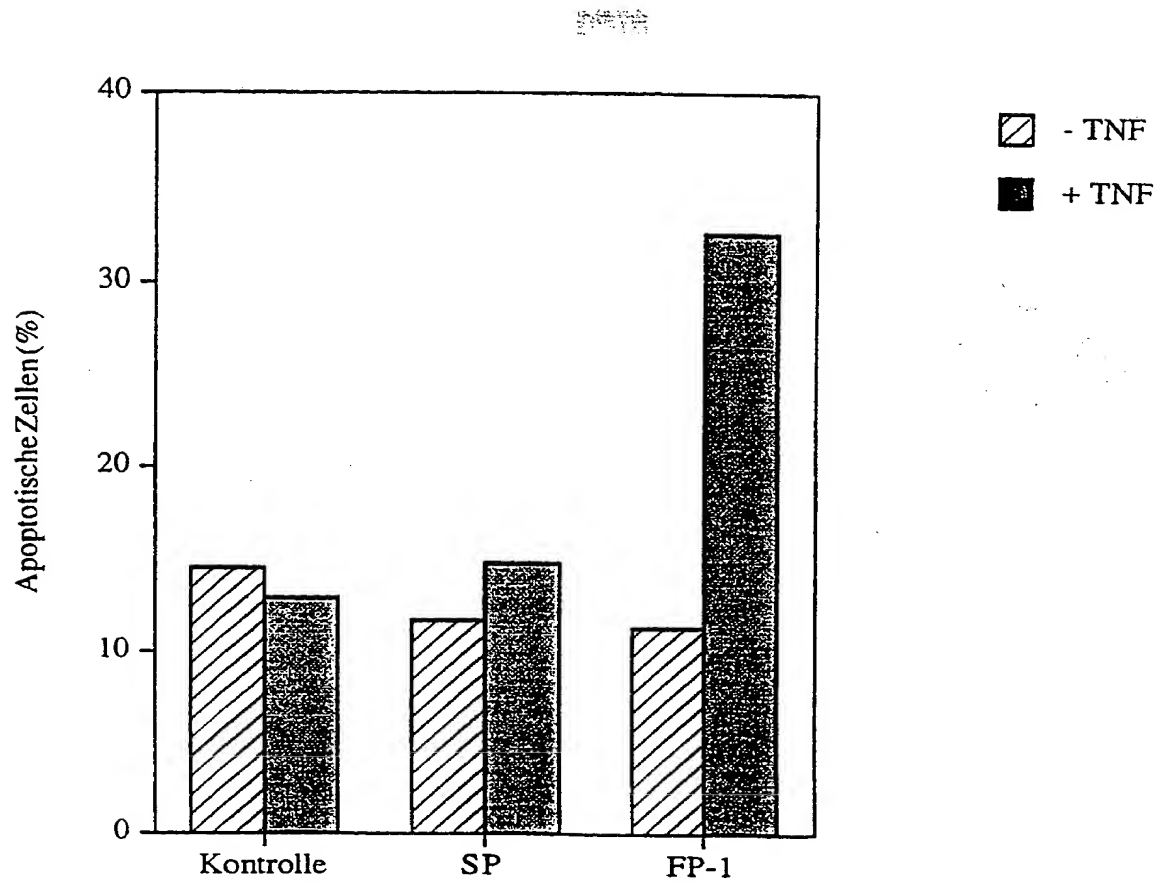


Abbildung 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 96/01286

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07K14/47 A61K38/17

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,95 13292 (JOLLA CANCER RES FOUND) 18 May 1995 see the whole document ---	1-16
A	CELL, vol. 79, 21 October 1994, NA US, pages 341-351, XP002015776 J.M.BOYD E.A.: "Adenovirus E1B 19kda and Bcl-2 proteins interact with a common set of cellular proteins" cited in the application see the whole document --- -/--	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- * "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * "E" earlier document but published on or after the international filing date
- * "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- * "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- * "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- * "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- * "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- * "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- * "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 November 1996

Date of mailing of the international search report

27. 11. 96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Groenendijk, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 96/01286

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>VIROLOGY, vol. 201, 1994, pages 404-407, XP002015777 B.TARODI E.A.: "Epstein-Barr virus BHRF1 protein protects against cell death induced by DNA-damaging agents and heterologous viral infection" cited in the application see the whole document ---</p>	1-16
P,X	<p>BLOOD, vol. 86, no. 10, suppl. 1, 15 November 1995, page 60a XP002015778 M.KIEHNTOFF E.A.: "Cell-permeable peptides complementary to functional domains of Bcl-2 restore glucocorticoide-sensitivity in previously resistant multiple myeloma cells" Abstr. No. 227 ---</p>	1-16
P,X	<p>EXPERIMENTAL HEMATOLOGY, vol. 23, no. 8, August 1995, page p905 XP002015779 M.KIEHNTOFF E.A.: "Cell permeable peptides covering the nip-recognition site of bcl-2 and bcl-2 specific hammerhead ribozymes restore sensitivity of multiple myeloma cells to glucocorticoide-induced apoptosis" The whole abstract -----</p>	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/DE 96/01286

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9513292	18-05-95	US-A- 5539094	23-07-96
		AU-A- 1174295	29-05-95
		CA-A- 2176378	18-05-95
		EP-A- 0742793	20-11-96

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07K14/47 A61K38/17

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07K A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO,A,95 13292 (JOLLA CANCER RES FOUND) 18.Mai 1995 siehe das ganze Dokument ---	1-16
A	CELL, Bd. 79, 21.Oktober 1994, NA US, Seiten 341-351, XP002015776 J.M.BOYD E.A.: "Adenovirus E1B 19kda and Bcl-2 proteins interact with a common set of cellular proteins" in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument --- -/--	1-16

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26.November 1996

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27. 11. 96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Groenendijk, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>VIROLOGY, Bd. 201, 1994, Seiten 404-407, XP002015777 B.TARODI E.A.: "Epstein-Barr virus BHRF1 protein protects against cell death induced by DNA-damaging agents and heterologous viral infection" in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---</p>	1-16
P,X	<p>BLOOD, Bd. 86, Nr. 10, suppl. 1, 15. November 1995, Seite 60a XP002015778 M.KIEHNTOFF E.A.: "Cell-permeable peptides complementary to functional domains of Bcl-2 restore glucocorticoide-sensitivity in previously resistant multiple myeloma cells" Abstr. No. 227 ---</p>	1-16
P,X	<p>EXPERIMENTAL HEMATOLOGY, Bd. 23, Nr. 8, August 1995, Seite p905 XP002015779 M.KIEHNTOFF E.A.: "Cell permeable peptides covering the nlp-recognition site of bcl-2 and bcl-2 specific hammerhead ribozymes restore sensitivity of multiple myeloma cells to glucocorticoide-induced apoptosis" The whole abstract -----</p>	1-16

INTERNATIONAL RESEARCH REPORT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 96/01286

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9513292	18-05-95	US-A- 5539094	23-07-96
		AU-A- 1174295	29-05-95
		CA-A- 2176378	18-05-95
		EP-A- 0742793	20-11-96
